

AUS DER KLINIK FÜR ALLGEMEIN-, VISZERAL- UND
TRANSPLANTATIONSCHIRURGIE DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROF. DR. JENS WERNER



PROGNOSEFAKTOREN UND THERAPIEOPTIONEN BEI GUT BIS MÄßIG DIFFERENZIIERTEN
GASTROENTEROPANKREATISCHEN NEUROENDOKRINEN TUMOREN

HABILITATIONSSCHRIFT
FÜR DAS FACH CHIRURGIE
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

VORGELEGT VON DR. MED. DR. MED. UNIV. FLORIAN FRANZ LUDWIG BÖSCH

2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Teilprojekte und klinische Signifikanz	6
2.1 Prognostische Relevanz der desmoplastischen Reaktion bei Dünndarm NET	6
2.2 Multimodale Therapie bei neuroendokrinen Lebermetastasen	7
2.3 Prognosefaktoren bei Pankreas NET	8
2.4 Somatostatinanaloga beeinflussen das microRNA-Expressionsprofil	9
2.5 Immunologische Charakterisierung von GEP-NET	11
3. Zusammenfassung	13
4. Originalarbeiten	15
5. Literatur	16

1. Einleitung

Neuroendokrine Tumore (NET) sind langsam wachsende Tumore, die überall im Körper auf dem Boden von neuroendokrinen Zellen entstehen können. Aufgrund ihres Verteilungsmusters handelt es sich bei NET um heterogene Tumoren, die sich sehr unterschiedlich verhalten können [1, 2]. Manche dieser Tumoren sind funktionell aktiv, sezernieren Hormone und Peptide und führen dann zu Symptomen wie Hypoglykämie, Diarrhö oder peptischen Ulzera. Diese funktionell aktiven NET, die meist aufgrund der Symptome diagnostiziert werden, sind von den funktionell inaktiven Tumoren zu unterscheiden. Die Erstdiagnose von funktionell inaktiven NET erfolgt oft wegen der lokalen Tumorausdehnung [3]. So werden Patienten mit NET des Dünndarms nicht wegen hormonassoziierter Symptome oder der lokalen Ausdehnung des Primärtumors auffällig, sondern indirekt durch Lymphknotenmetastasen. Dieses Phänomen der desmoplastischen Reaktion von Lymphknotenmetastasen im Dünndarmmesenterium ist sogar nahezu pathognomonisch [4].

Die häufigste Entität stellen NET des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET) dar. Ihre Inzidenz ist über die letzten Jahrzehnte stark angestiegen (3,65 pro 100.000 Einwohner pro Jahr) [1]. Inzwischen sind GEP-NET so häufig wie beispielsweise Hodentumore, Morbus Hodgkin, Gliome oder das multiple Myelom [2]. Sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie dieser Tumore gab es in den letzten Dekaden große Fortschritte [5]. In der Diagnostik hat insbesondere die auf Somatostatinrezeptoren basierende Schnittbildgebung (DOTA-TATE PET/CT) einen hohen Stellenwert. Mit dieser Methode können auch kleinste Primärtumore oder Lymphknotenmetastasen detektiert werden [6]. Eine Anreicherung des Tracers erlaubt auch bereits einen Rückschluss auf eine zusätzliche Therapiemöglichkeit. Mit der Radiorezeptorthherapie,

bei der therapeutisch wirksame Nuklide verabreicht werden, die dem Somatostatin ähnlich sind, werden gut differenzierte Tumore gezielt systemisch behandelt [7-9]. Außerdem stellt die Verwendung von hepatozytenspezifischem Kontrastmittel bei der Kernspintomographie der Leber einen Zugewinn an diagnostischer Genauigkeit dar. Mit dieser Modalität kann die oft diffuse hepatische Metastasierung mit einer hohen Sensitivität und Spezifität erkannt und abgeschätzt werden [10, 11]. Im Falle einer diffusen hepatischen Metastasierung hat sich die selektive interne Radiotherapie (SIRT) als zusätzliche Therapiealternative etabliert [12-14].

Zwei große prospektiv randomisierte Studien weisen den antiproliferativen Effekt einer Biotherapie mit Somatostatinanaloga fundiert nach [15, 16]. Dennoch konnte der Wirkmechanismus dieser Therapie noch nicht abschließend geklärt werden. Das Erkennen des Wirkprinzips könnte auch dazu beitragen, Subgruppen zu identifizieren, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von der Therapie mit Somatostatinanaloga profitieren – ein wichtiger Schritt hin zur personalisierten Medizin.

Durch eine kontinuierliche Weiterentwicklung der chirurgischen Verfahren, konnte gerade im Bereich der Pankreaschirurgie die Morbidität und Mortalität insbesondere in Zentren erheblich reduziert werden. Zusätzlich etablierten sich in der Behandlung kleiner NET des Pankreas (pNET) neben minimal-invasiven Zugangswegen auch parenchymsparende Resektionen, wie die Enukleation [17, 18]. Diese Weiterentwicklung der Pankreaschirurgie hat zu einer kritischen Diskussion bezüglich des Managements (chirurgisch vs. konservativ) von sporadischen hormoninaktiven pNET < 2 cm geführt. In einer aktuellen multizentrischen, prospektiven Studie wird daher überprüft, ob bei pNET < 2 cm die aktive Beobachtung oder die Resektion mit der perioperativen Morbidität zu einem besseren Langzeitüberleben führt (ASPEN Studie).

Die relativ niedrige Inzidenz von GEP-NET resultiert in einem Mangel an prospektiv randomisierten Studien. Daher basieren die meisten Leitlinienempfehlungen auf retrospektiven Arbeiten aus Patientenregistern mit dem damit verbundenen Bias. Dennoch finden sich als etablierte Risikofaktoren einerseits die Primärtumorgröße und andererseits der Proliferationsindex [19]. Auf Grund der Zentrumsgröße verfügen wir an der LMU München über eine umfangreiche prospektive, monozentrische Datenbank. Basierend auf dieser Datenbank analysiert die vorliegende Arbeit verschiedene therapeutische Ansätze, um prognostische Parameter sowie Risikofaktoren zu identifizieren. In Anbetracht der erfassten Patientenzahl ermöglicht die Datenbank eine entitätsspezifische Auswertung der Ergebnisse (Pankreas vs. Dünndarm) – ein wichtiger Schritt für verlässliche Ergebnisse.

In Bezug auf die große Gruppe der Dünndarm NET wurde ein potentieller prognostischer Einfluss der desmoplastischen Reaktion analysiert. Die postoperative Morbidität sowie Mortalität waren Fokus einer Studie zur Leberresektion nach SIRT. Ein weiteres Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluss dieser multimodalen Therapie im Vergleich zu systemischen Verfahren zu analysieren. Der Einfluss der Tumorbiologie auf das krankheitsfreie Überleben war Gegenstand einer Studie zu pNET. In weiteren Studien wurden die Auswirkungen von systemischen Therapien untersucht. Die direkten Auswirkungen einer Biotherapie mit Somatostatinanaloga untersucht diese Studien ebenfalls. Außerdem wurden die Möglichkeiten einer Immuntherapie bei GEP-NET adressiert und prognostische Faktoren hierbei identifiziert.

2. Teilaspekte und klinische Relevanz

2.1 Prognostische Relevanz der desmoplastischen Reaktion bei Dünndarm NET

Neuroendocrine tumors of the small intestine causing a desmoplastic reaction of the mesentery are a more aggressive cohort. Surgery

Bösch F, Bruewer K, D'Anastasi M, Ilhan H, Knoesel T, Pratschke S, Thomas M, Rentsch M, Guba M, Werner J, Angele MK. *Surgery*. 2018 Nov;164(5):1093-1099.

Das Phänomen der desmoplastischen Reaktion des Dünndarmmesenteriums bei NET des Dünndarms hat direkte klinische Effekte. Die desmoplastisch veränderten Lymphknotenbulks können die Durchblutung von Darmabschnitten kompromittieren und zu Schmerzen sowie Ileusbeschwerden führen. Umgehungsanastomosen führen zwar zu einer kurzfristigen Symptomkontrolle, verhindern aber nicht die lokalen Komplikationen und sind daher abzulehnen [20]. Dennoch liegt bisher keine wissenschaftliche Aufarbeitung der Inzidenz und der prognostischen Relevanz der desmoplastischen Reaktion vor. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, diese Punkte zu adressieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass die desmoplastische Reaktion bei ca. einem Drittel der Fälle vorkommt. Bemerkenswerterweise korreliert ihr Auftreten dabei nicht direkt mit den etablierten Risikofaktoren Tumorgröße und Proliferationsindex. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Dünndarm NET, die sie induzieren, biologisch andere Tumoren sind. Dünndarm NET, die sie hervorrufen, erscheinen außerdem biologisch aggressiver und diese Patienten haben ein signifikant kürzeres krankheitsfreies Intervall. Zeichen der erhöhten Tumoraggressivität sind eine signifikant erhöhte Rate an Angioinvasion, Lymphangiosis, Perineuralscheideninfiltration und Fernmetastasen. Außerdem haben Patienten mit einer desmoplastischen Reaktion gehäuft Symptome

(Flush, Diarrhö). Die desmoplastische Reaktion ist inzwischen in den Fokus der Wissenschaft gerückt, was sich auch in vermehrten Kongressbeiträgen zu diesem Thema widerspiegelt.

2.2 Multimodale Therapie bei neuroendokrinen Lebermetastasen

Radioembolization for neuroendocrine liver metastases is safe and effective prior to major hepatic resection

Bösch F, Ilhan H, Pfahler V, Thomas M, Knösel T, Eibl V, Pratschke S, Bartenstein P, Seidensticker M, Auernhammer CJ, Spitzweg C, Guba MO, Werner J, Angele MK. *HepatoBiliary Surg Nutr.* 2019.

Die Diagnose eines GEP-NET wird bei einem Großteil der Patienten zufällig aufgrund von hepatischen Metastasen gestellt. Die Fernmetastasierungsrate korreliert zwar direkt mit der Tumorgröße, aber schon sehr kleine Tumore können Lebermetastasen bedingen. Da GEP-NET oft zu multiplen diffusen Metastasen führen, ist deren Behandlung eine interdisziplinäre Herausforderung [3, 5].

Nur sehr wenige Studien haben bisher untersucht, ob nach einer SIRT der Leber eine Leberresektion sicher durchgeführt werden kann [21, 22]. Zu Lebermetastasen von GEP-NET gibt es hierzu keinerlei Daten. Außerdem ist es bei den vorliegenden Studien so, dass diese multizentrische Daten vermischen, unterschiedlichste Entitäten behandeln und vor allem keine SIRT der gesamten Leber durchgeführt haben.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle diese Kritikpunkte berücksichtigt, da aus dem Zentrum des Habilitanden nur Patienten mit GEP-NET Lebermetastasen untersucht wurden. Außerdem erfolgte bei annähernd 90 % eine SIRT der gesamten Leber, gefolgt von einer Majorresektion. Diese Arbeit bestätigte, dass eine SIRT präoperativ sicher durchgeführt werden kann. Auch eine SIRT der gesamten Leber erhöht die Morbidität

und Mortalität nicht, was wiederum einen neuen Aspekt in der Literatur darlegt. Durch die Korrelation mit Kontrollkollektiven wurde ein weiterer neuartiger Blickwinkel gewonnen. Derartige Kontrollkollektive fehlten in den zuvor zitierten Publikationen. In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass diffus hepatisch metastasierte Patienten, die primär als nicht kurativ zu reseziere angesehen wurden, mittels präoperativer SIRT doch noch kurativ reseziert werden konnten. Dieses multimodale Konzept, bestehend aus SIRT mit konsekutiver Majorresektion der Leber, wurde in dieser Studie erstmals für Patienten mit diffusen GEP-NET-Lebermetastasen aufgezeigt. Dieser therapeutische Ansatz ist sicherlich einer hoch selektionierten Patientengruppe vorbehalten, stellt aber einen innovativen Zugewinn für diese Entität dar.

2.3 Prognosefaktoren bei Pankreas NET

Surgical treatment of pNET - Experience of a "high-volume" center

Bösch F, Hofmann K, Coenen M, Pratschke S, Thomas M, Knösel T, Bruns CJ, Guba M, Werner J, Angele MK. *Surg Oncol.* 2018 Sep;27(3):409-414.

NET des Pankreas sind gehören zu den häufigsten GEP-NET, machen aber nur etwa 3 % aller Pankreasneoplasien aus [23]. Künftig werden diese Tumoren jedoch vermehrt diagnostiziert. Dies ist einerseits auf eine alternde Gesellschaft und andererseits auf den vermehrten Einsatz von hochauflösenden Bildgebungsverfahren zurückzuführen [24]. In den nächsten Jahren kommt diesen Tumoren also eine zunehmende klinische Relevanz zu. Trotz der Häufigkeit der pNET wird die bevorzugte Therapie jedoch international kontrovers diskutiert [25, 26]. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, in einem chirurgischen Kollektiv von pNET prognostische Faktoren zu identifizieren.

Es wurden insgesamt 88 Patienten in diese Analyse eingeschlossen und sie stellt damit eine der größten monozentrischen Publikationen zu pNET dar. Die Mehrzahl der Patienten (80,7 %) wurde mit einer onkologischen Standardresektion (Pankreatikoduodenektomie, Pankreaslinksresektion) versorgt. Die multivariate Analyse zeigte, dass das Tumorgading und die lokale Tumorkontrolle unabhängige Risikofaktoren für das Gesamtüberleben sowie das krankheitsfreie Überleben sind.

Da Patienten mit pNET von einer Debulkingoperation profitieren, ist die Behandlung an Zentren in fortgeschrittenen Stadien zu bevorzugen [27]. In diesem Zusammenhang konnte nun gezeigt werden, dass multiviszerales Resektionen bei pNET sicher sind. Die Morbidität und Mortalität war bei diesen komplexen Operationen nicht gesteigert. Eine Operationsindikation bei funktionell inaktiven pNET < 2 cm wird international kontrovers diskutiert. In der analysierten Kohorte hatten aber auch schon pNET < 2 cm in nahezu 4 % Lymphknotenmetasen und in etwa 14 % Fernmetastasen. Ein chirurgisches Vorgehen ist daher auch bei dieser Patientengruppe gerechtfertigt.

2.4 Somatostatinanaloga beeinflussen das microRNA-Expressionsprofil

Treatment with somatostatin analogs induces differentially expressed let-7c-5p and mir-3137 in small intestine neuroendocrine tumors

Bösch F, Bazhin AV, Heublein S, Brüwer K, Knösel T, Reiter FP, Auernhammer CJ, Guba MO, Spitzweg C, Werner J, Angele MK. *BMC Cancer*. 2019 Jun 13;19(1):575.

Die medikamentöse Therapie der GEP-NET hat in den letzten Jahren nur wenige Fortschritte erzielt und basiert vor allem auf der Graduierung der Tumoren. Gut differenzierte GEP-NET (G1/G2) werden mit Somatostatinanaloga therapiert. Die antiproliferativen Effekte dieser Therapie wurden in zwei prospektiven,

multizentrischen Studien nachgewiesen [15, 16]. Aufgrund der langsamen Wachstumsrate gut differenzierter GEP-NET wird eine Biotherapie nahezu lebenslang durchgeführt und ist folglich mit hohen Kosten verbunden. Auf welche Weise Somatostatinanaloga ihre antiproliferative Wirkung ausüben, ist aber weiterhin unklar. Aus mechanistischer und therapeutischer Sicht erscheint dieser Punkt relevant, da eine Patientenselektion aktuell nicht möglich ist.

Daher untersuchte der Habilitand in der vorliegenden Studie, den Effekt der Somatostatinanaloga auf das microRNA-Expressionsprofil von Dünndarm-NET haben. MicroRNAs (miRNAs) sind kleine, nicht kodierende RNA Moleküle (18 -25 Nukleotide), die sowohl onkogene als auch tumorsupprimierende Eigenschaften entfalten können. Für manche Tumorentitäten konnte gezeigt werden, dass miRNAs als prognostische Biomarker oder sogar als Ansatzpunkte einer zielgerichteten Tumorthherapie dienen können [28, 29]. Die einzelnen Subtypen der GEP-NET (Dünndarm, Pankreas) haben eine eigenständige miRNA-Signatur und miRNAs können wohl als Biomarker fungieren [30, 31].

Um direkte Therapieeffekte einer Somatostatinanalogatherapie aufzuzeigen, wurden in dieser Arbeit bei denselben Patienten miRNA-Expressionsprofile vor und nach Therapie angefertigt. Zu diesem Zweck wurden jeweils zwei Tumorproben desselben Patienten analysiert, so dass interindividuelle Unterschiede ausgeschlossen werden konnten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten erstmals einen direkten Effekt einer Somatostatinanalogatherapie auf das miRNA-Expressionsprofil. In allen acht analysierten Patienten waren die miRNA-3137 und let-7c-5p nach Therapie konkordant runter- (miR-3137) oder hochreguliert (let-7c-5p). Außerdem waren in der Gruppenanalyse weitere 15 miRNAs differentiell exprimiert (12 runter-, 3 hochreguliert). Dies ist die erste Studie, die Tumorproben jeweils des gleichen Patienten

vor- und nach einer Somatostatinanalogatherapie hinsichtlich des miRNA-Expressionsprofils untersucht hat. Die identifizierten miRNAs könnten künftig möglicherweise als Biomarker dienen, da die Isolation von miRNAs auch aus dem Blut möglich ist. Die dargestellten Effekte der Therapie auf die miRNA-Signatur erklärt die Wirkweise der Therapie nicht endgültig. Die gewonnenen Daten dienen aber als Basis für künftige Studien. Durch Modulation der betroffenen miRNAs *in vitro* könnte deren Bedeutung für das Therapieansprechen weiter eingegrenzt werden.

2.5 Immunologische Charakterisierung von GEP-NET

Immune checkpoint markers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia
Bösch F, Brüwer K, Altendorf-Hofmann A, Auernhammer CJ, Spitzweg C, Westphalen CB, Boeck S, Schubert-Fritschle G, Werner J, Heinemann V, Kirchner T, Angele M, Knösel T.
Endocr Relat Cancer. 2019 Mar 1;26(3):293-301

Eine systemische Chemotherapie (initial Etoposid plus Cisplatin oder Streptozotocin plus Fluorouracil) ist bei schlecht differenzierten GEP-NET (G3) indiziert [5]. Es sind daher innovative Marker gefragt, die einerseits prognostische als auch therapeutische Relevanz haben. Mittels Checkpoint Inhibitoren konnte in der Therapie des malignen Melanoms, des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms sowie des Blasenkarzinoms erstaunliche Ergebnisse erzielt werden [32-34]. Die Möglichkeit einer Immuntherapie wurde bei GEP-NET bisher nur unzureichend untersucht, da mehrheitlich pulmonale NETs analysiert wurden [35, 36]. Daher war es das Ziel dieser Arbeit, ein großes Kollektiv von GEP-NET Patienten hinsichtlich einer potentiellen Immuntherapie zu charakterisieren.

Insgesamt wurden 244 Patienten mit einem GEP-NET analysiert. Eine Überexpression von PD-1 (programmed death-1) hatten 16,1 % der Tumoren und eine Überexpression von PD-L1 (programmed death ligand-1) war in 8,7 % zu sehen. Nahezu jeder fünfte Tumor (19,6 %) wies eine vermehrte Infiltration von tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) auf. Die Kombination aus einer Überexpression von PD-1 und vermehrte TILs war mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert. Das Grading der Tumore war mit der PD-1 und PD-L1 Expression und der Infiltrationsrate von TILs assoziiert, wobei schlecht differenzierte GEP-NET eine höhere Rate an Immunmarkern und TILs aufwiesen. Dies war außerdem die erste Studie, die eine Assoziation zwischen dem Grading und TILs in GEP-NET darlegen konnte.

In einer Phase 1b Studie wurde der Effekt des PD-1 Inhibitors Pembrolizumab in GEP-NET untersucht. Es wurde eine Ansprechrate von 12 % bei einer Stabilisierungsrate des Tumors von 60 % berichtet. Mit unserer Studie zeigten wir erstmals in einem großen Kollektiv, dass Immunmarker einen Einfluss auf das Überleben bei GEP-NET haben könnten. Eine Therapie mit Immuncheckpoint Inhibitoren erscheint nach entsprechender Charakterisierung bei GEP-NET daher eine vielversprechende therapeutische Alternative darzustellen. Auf diese Weise könnten Subgruppen identifiziert werden, die außerhalb des etablierten Tumorgradings, von einer innovativen Therapie profitieren.

3. Zusammenfassung

Generell hat sich gezeigt, dass die klinische Bedeutung von GEP-NET zunimmt. Sie sind meist im Dünndarm oder Pankreas lokalisiert und zum Diagnosezeitpunkt oft schon metastasiert. Prognostisch werden GEP-NET anhand ihrer Proliferationsaktivität und der Morphologie klassifiziert. Therapeutisch stellt die chirurgische Resektion den Goldstandard dar. Dies gilt auch im metastasierten Stadium und hier haben Debulkingoperationen einen hohen Stellenwert. Neben der chirurgischen Resektion gibt es noch eine Vielzahl an alternativen und supportiven Behandlungsmöglichkeiten. So stellt beispielsweise die Therapie mit Somatostatinanaloga die Erstlinientherapie bei gut differenzierten metastasierten oder funktionell aktiven GEP-NET dar. Im Falle von diffusen Lebermetastasen ist dagegen die selektive interne Radiotherapie ein erprobtes Verfahren.

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift untersucht verschiedene Fragestellungen zu GEP-NET. In einer ersten Analyse wurde das Phänomen der desmoplastischen Reaktion bei Dünndarm NET untersucht, das nahezu pathognomonisch für diese Entität ist. Die hier erhobene Studie ist die erste umfangreiche wissenschaftliche Aufarbeitung zu diesem Thema. Es konnte gezeigt werden, dass Dünndarm NET, die eine desmoplastische Reaktion hervorrufen, biologisch aggressivere Tumore sind und diese Patienten ein signifikant verkürztes progressionsfreies Überleben haben. In einer weiteren Studie wurde der positive Effekt eines innovativen, multimodalen Therapiekonzeptes dargelegt. So wurde die Radiotherapie von diffusen Lebermetastasen, die in der Folge reseziert wurden, zum ersten Mal derart umfangreich in einem sehr großen und homogenen Kollektiv untersucht. Demnach besteht offenbar ein onkologischer Nutzen in der präoperativen

Radiotherapie von Lebermetastasen, und folglich können auch große Leberresektionen hernach sicher durchgeführt werden. Eine weitere Studie befasste sich mit prognostischen Faktoren bei NET des Pankreas. Dabei zeigte sich, dass sowohl die Resektion von kleinen Tumoren als auch multiviszerale Resektionen sicher durchgeführt werden können.

Darüber hinaus behandelt die Habilitationsschrift auch primär nicht chirurgische Fragestellungen. Der Fokus einer dieser Studien lag auf den Auswirkungen der Systemtherapie mit Somatostatinanaloga. Durch die Analyse von jeweils einer Tumorprobe vor und nach der Therapie desselben Patienten konnten erstmals direkte Auswirkungen der Somatostatinanalogatherapie auf das microRNA-Expressionsprofil nachgewiesen werden. Das ständig wachsende Feld der Immuntherapie war Gegenstand einer anderen Untersuchung. So wurde erstmals ein großes Kollektiv von GEP-NET hinsichtlich ihrer Expression von Immuncheckpointmarkern und der Infiltrationsrate von tumorinfiltrierenden Lymphozyten charakterisiert. Mit Hilfe der vorgestellten prognostisch relevanten Charakterisierung können in Zukunft Subgruppen identifiziert werden, die von dieser innovativen therapeutischen Methode profitieren.

4. Verzeichnis der Originalarbeiten

1. Neuroendocrine tumors of the small intestine causing a desmoplastic reaction of the mesentery are a more aggressive cohort
Bösch F, Bruewer K, D'Anastasi M, Ilhan H, Knoesel T, Pratschke S, Thomas M, Rentsch M, Guba M, Werner J, Angele MK
Surgery. 2018 Nov;164(5):1093-1099.
2. Radioembolization for neuroendocrine liver metastases is safe and effective prior to major hepatic resection
Bösch F, Ilhan H, Pfahler V, Thomas M, Knösel T, Eibl V, Pratschke S, Bartenstein P, Seidensticker M, Auernhammer CJ, Spitzweg C, Guba MO, Werner J, Angele MK
HepatoBiliary Surg Nutr. 2019.
3. Surgical treatment of pNET - Experience of a "high-volume" center
Bösch F, Hofmann K, Coenen M, Pratschke S, Thomas M, Knösel T, Bruns CJ, Guba M, Werner J, Angele MK
Surg Oncol. 2018 Sep;27(3):409-414.
4. Treatment with somatostatin analogs induces differentially expressed let-7c-5p and mir-3137 in small intestine neuroendocrine tumors
Bösch F, Bazhin AV, Heublein S, Brüwer K, Knösel T, Reiter FP, Auernhammer CJ, Guba MO, Spitzweg C, Werner J, Angele MK
BMC Cancer. 2019 Jun 13;19(1):575.
5. Immune checkpoint markers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia
Bösch F, Brüwer K, Altendorf-Hofmann A, Auernhammer CJ, Spitzweg C, Westphalen CB, Boeck S, Schubert-Fritschle G, Werner J, Heinemann V, Kirchner T, Angele M, Knösel T
Endocr Relat Cancer. 2019 Mar 1;26(3):293-301

5. Literatur

- 1 Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(1):1-18, vii.
- 2 Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9(1):61-72.
- 3 Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340(11):858-68.
- 4 Bosch F, Bruewer K, D'Anastasi M, et al. Neuroendocrine tumors of the small intestine causing a desmoplastic reaction of the mesentery are a more aggressive cohort. *Surgery* 2018;164(5):1093-9.
- 5 Auernhammer CJ, Spitzweg C, Angele MK, et al. Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: Clinical developments, controversies, and future strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(5):404-15.
- 6 Ilhan H, Fendler WP, Cyran CC, et al. Impact of (68)ga-dotatate pet/ct on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. *Ann Surg Oncol* 2015;22(1):164-71.
- 7 Weikert T, Maas OC, Haas T, et al. Early prediction of treatment response of neuroendocrine hepatic metastases after peptide receptor radionuclide therapy with (90)y-dotatoc using diffusion weighted and dynamic contrast-enhanced mri. *Contrast Media Mol Imaging* 2019;2019(1517208).
- 8 Rudisile S, Gosewisch A, Wenter V, et al. Salvage prrt with (177)lu-dota-octreotate in extensively pretreated patients with metastatic neuroendocrine tumor (net): Dosimetry, toxicity, efficacy, and survival. *BMC Cancer* 2019;19(1):788.
- 9 Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of (177)lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125-35.
- 10 Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Reiser MF, Berger F. [gastroenteropancreatic endocrine tumors]. *Radiologe* 2014;54(10):989-97.
- 11 Schmid-Tannwald C, Thomas S, Ivancevic MK, et al. Diffusion-weighted mri of metastatic liver lesions: Is there a difference between hypervascular and hypovascular metastases? *Acta Radiol* 2014;55(5):515-23.
- 12 Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90y-microspheres: Early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31(3):271-9.
- 13 Saxena A, Chua TC, Bester L, et al. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: A critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg* 2010;251(5):910-6.
- 14 Bosch F, Werner J, Angele MK, Guba MO. [oligometastases of neuroendocrine tumors-extent of surgery]. *Chirurg* 2018;89(7):516-22.
- 15 Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224-33.
- 16 Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide lar in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the promid study group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656-63.

- 17 Hackert T, Hinz U, Fritz S, et al. Enucleation in pancreatic surgery: Indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396(8):1197-203.
- 18 Huttner FJ, Koessler-Ebs J, Hackert T, et al. Meta-analysis of surgical outcome after enucleation versus standard resection for pancreatic neoplasms. *Br J Surg* 2015;102(9):1026-36.
- 19 Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the united states. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-72.
- 20 Ohrvall U, Eriksson B, Juhlin C, et al. Method for dissection of mesenteric metastases in mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 2000;24(11):1402-8.
- 21 Pardo F, Sangro B, Lee RC, et al. The post-sir-spheres surgery study (p4s): Retrospective analysis of safety following hepatic resection or transplantation in patients previously treated with selective internal radiation therapy with yttrium-90 resin microspheres. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2465-73.
- 22 Wright GP, Marsh JW, Varma MK, et al. Liver resection after selective internal radiation therapy with yttrium-90 is safe and feasible: A bi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24(4):906-13.
- 23 Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3492-500.
- 24 Crippa S, Partelli S, Zamboni G, et al. Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Surgery* 2014;155(1):145-53.
- 25 Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. Enets consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):153-71.
- 26 Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, et al. Nccn guidelines insights: Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(6):693-702.
- 27 Solaini L, de Rooij T, Marsman EM, et al. Pancreatoduodenectomy with colon resection for pancreatic cancer: A systematic review. *HPB (Oxford)* 2018;20(10):881-7.
- 28 He L, Hannon GJ. MicroRNAs: Small rnas with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004;5(7):522-31.
- 29 Heublein S, Albertsmeier M, Pfeifer D, et al. Association of differential mirna expression with hepatic vs. Peritoneal metastatic spread in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2018;18(1):201.
- 30 Li SC, Essaghir A, Martijn C, et al. Global microRNA profiling of well-differentiated small intestinal neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 2013;26(5):685-96.
- 31 Malczewska A, Kidd M, Matar S, et al. A comprehensive assessment of the role of mirnas as biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2018;107(1):73-90.
- 32 Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? *BMC Med* 2016;14(73).
- 33 Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. Mpdl3280a (anti-pd-l1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515(7528):558-62.
- 34 Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of pd-1, pd-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-pd-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20(19):5064-74.

- 35 Roberts JA, Gonzalez RS, Das S, et al. Expression of pd-1 and pd-l1 in poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the digestive system: A potential target for anti-pd-1/pd-l1 therapy. Hum Pathol 2017;70(49-54.
- 36 Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, et al. Pd-l1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. Lung Cancer 2017;108(115-20.